

(19)日本国特許庁(J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-279245

(43)公開日 平成5年(1993)10月26日

| (51)Int.Cl. ⁶ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|--------------------------|------|---------|-----|--------|
| A 6 1 K 9/10 | | 7329-4C | | |
| 47/48 | C | 7433-4C | | |

審査請求 未請求 請求項の数6(全 6 頁)

| | | | |
|----------|----------------|---------|---|
| (21)出願番号 | 特願平4-81086 | (71)出願人 | 000115991 ロート製薬株式会社 大阪府大阪市生野区異西1丁目8番1号 |
| (22)出願日 | 平成4年(1992)4月2日 | (72)発明者 | 三谷 洋子 大阪府吹田市江坂町1-12-55 進和江坂 アーバンライフ603号 |
| | | (72)発明者 | 梅本 充男 大阪府大阪市旭区新森7-1-8 ミキハ ウス302号 |
| | | (72)発明者 | 東 清次 奈良県五條市霊安寺町1987 |
| | | (74)代理人 | 弁理士 青山 葆 (外1名) |

(54)【発明の名称】 安定した放出性を有する徐放性懸濁製剤

(57)【要約】

【目的】 安定した放出性を有する徐放性懸濁製剤を提供する。

【構成】 イオン交換樹脂にイオン性の第一薬物を担持させた後不溶性高分子で被覆した(第一薬物) - (イオン交換樹脂)複合体粒子および該イオン交換樹脂と同一のイオン交換樹脂に第一薬物と同種の電荷を持った第二薬物を担持させた(第二薬物) - (イオン交換樹脂)複合体粒子を水性媒体に懸濁した徐放性懸濁製剤にアミノ酸を添加すると、薬物の放出性が安定化される。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 不溶性高分子で被覆した（イオン性第一薬物）－（イオン交換樹脂）複合体および該イオン交換樹脂と同一のイオン交換樹脂に第一薬物と同種の電荷を持った第二薬物を担持させた（イオン性第二薬物）－（イオン交換樹脂）複合体を水性媒体に懸濁した徐放性懸濁製剤であって、両薬物とイオン交換樹脂間の早期の化学平衡を達成させるためにアミノ酸が添加されていることを特徴とする製剤。

【請求項2】 イオン性第一薬物が、コデイン、ジヒドロコデイン、デキストロメトर्फアン、フェニルプロパノールアミン、メチルエフェドリンおよびヒドロドンから選択される請求項1記載の徐放性懸濁製剤。

【請求項3】 イオン性第二薬物が、クロルフェニラミンである請求項1記載の徐放性懸濁製剤。

【請求項4】 アミノ酸が、グルタミン酸、グリシン、アラニン、リジン、およびヒスチジンから選ばれるアミノ酸およびそれらの塩から選択される請求項1記載の徐放性懸濁製剤。

【請求項5】 アミノ酸の濃度が0.05～2w/v%である請求項1記載の徐放性懸濁製剤。

【請求項6】 懸濁製剤のpHが3～7の弱酸性から中性領域である請求項1記載の徐放性懸濁製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、安定した放出性を有する徐放性水性懸濁製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】従来より、薬物の有効性及び安全性を高める為に数多くの徐放化技術が開発されてきたが、それらは主として固形製剤に関するものであった。液剤は、薬物の崩壊・溶解の過程を経ないので、吸収に於ける個人差が少なく、即効性が期待できること、小児や老人にも服用しやすいこと等から一般に好まれる剤形であるが、液剤での徐放化技術は困難とされ、現在実用化されているものは数少ない。

【0003】実用化されているもののうち、ラグナーサンらの特公昭60-9697号公報（発明の名称：製剤）に於いて開示された発明は、（薬物）－（イオン交換樹脂）複合体粒子を、エチルセルロース等の不溶性高分子により被覆する（以下、単に被覆するということがある）に先だって溶媒と剤で処理することにより、イオン交換樹脂の水中に於ける膨潤に基づく被覆破壊を防止することを特徴とするものである。この発明は、水性媒体中に於ける生物学的半減期の短い薬物の徐放化を可能にした優れた発明である。

【0004】しかし、この方法は、徐放化されるべき薬物の他に、クロルフェニラミンのような即放性を維持すべき第二のイオン性薬物を含む製剤においては、それぞれの薬物の特質に応じた放出性を実現することができな

いという限界を有している。即ち、即放性を維持すべき第二のイオン性薬物をそのまま、被覆された（第一の薬物）－（イオン交換樹脂）複合体を含む水系懸濁剤中に添加した場合には、第二の薬物は、不溶性高分子の被膜を介して徐々に被覆された（薬物）－（イオン交換樹脂）複体の内部に拡散侵入し、2種の薬物とイオン交換樹脂との間で吸着平衡が達成されるまで、第一の薬物と交換するという現象が生じる。その結果、第一の薬物の一部は、遊離の状態では液中に存在し、一方、第二の薬物の一部は、交換樹脂に吸着されて存在するようになり、それぞれの薬物にとって好ましい放出性が損なわれることになる。

【0005】以上のようなラグナーサンの発明の限界は、シューメーカの特開昭60-67418号公報（発明の名称：イオン薬物を含有する液状の長期放出型薬剤配合物）に開示された発明によって大幅に改善された。

【0006】即ち、即放性を維持すべき第二の薬物を過量ではないが充分な量のイオン交換樹脂に予め吸着させた後、徐放化されるべき第一の薬物を含む被覆された（薬物）－（イオン交換樹脂）複合体と水性媒体中で共存させることによって、両薬物の被覆された又は被覆されていないイオン交換樹脂への移行が著しく抑制され、それぞれにとって望ましい範囲の放出性を製品の製造後長期にわたって維持することが可能になったのである。

【0007】しかし、このような改善された製剤も、特に品質管理の面で重要な問題を含んでいることが判明した。即ち、シューメーカの製剤に於いては、両薬物の、被覆された又は被覆されていないイオン交換樹脂への移行を抑制するために、それぞれの薬物を吸着させるイオン交換樹脂の最適量を選択しなければならないが、いかに最適量を見出し得ても、イオン交換樹脂間の薬物の移行を、完全に防止することは困難であり、徐々に移行が進行していく。このような薬物の移行には、イオン交換樹脂からの薬物の脱離、水性媒体中の薬物の拡散、他画分のイオン交換樹脂への再吸着のプロセスの他、不溶性高分子被膜中の薬物のゆっくりした拡散のプロセスが関係するため、かかる薬物の移行は、（薬物）－（イオン交換樹脂）複合体及び被覆された（薬物）－（イオン交換樹脂）複合体を水性分散媒に懸濁して所望の懸濁製剤を製造した後速やかに終了するものではなく、室温付近では、数年を要して完了し、初めて平衡状態が達成される。言い換えると、検出可能な薬物の放出性が製剤の製造後長期に渡って変化し、場合によっては数年にわたって変化することさえ起こり得る。

【0008】以上のような機構で起こる製剤からの薬物の放出性の経時変化は、たとえそれが、ある薬物にとって許容しうる放出性の範囲内で起こったとしても、最小限に抑えられることが、品質上好ましいことは言うまでもないことであるが、許容しうる範囲を超えて放出性が変化する場合には、極めて深刻な問題を引き起こすことに

なる。即ち、製造直後にある薬物の放出性がそれによって望ましい範囲(規格)を超えて高く、その後前述の薬物移行によって放出性が低下して規格の範囲に入る場合には、製品は、規格の範囲に入るまで市場に送り出すことはできない。又、製造直後には、規格の範囲であるが、その後の経時変化によって規格から外れる場合には、有効期間を厳密に推定し、有効期間を超えた製品は市場から回収する等の処置を施さねばならない。以上の様な不都合を回避するために、製造直後の製品中の薬物の放出性が、すでに平衡状態に近い状態を実現する技術が要望されていた。

【0009】

【発明の目的及び構成】本発明者らは、上記不都合を改善することを目的として鋭意研究を重ねた結果、懸濁製剤中に共存するイオン性薬物および被覆された又は被覆されていないイオン交換樹脂に対する相互作用が微妙に異なる両イオン性の物質、即ち、アミノ酸を上記の懸濁製剤に添加することにより、これらイオン性薬物と被覆された又は被覆されていないイオン交換樹脂間で形成される化学平衡が促進され、製造直後から長期間にわたって、系内の薬物が安定した放出性を示す徐放性懸濁製剤が得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0010】即ち、本発明は、不溶性高分子で被覆した(イオン性第一薬物)－(イオン交換樹脂)複合体および該イオン交換樹脂と同一のイオン交換樹脂に第一薬物と同種の電荷を持った第二薬物を担持させた(イオン性第二薬物)－(イオン交換樹脂)複合体を水性媒体に懸濁した徐放性懸濁製剤であって、両薬物とイオン交換樹脂間の早期の化学平衡を達成させるためにアミノ酸が添加されていることを特徴とする製剤を提供するものである。

【0011】本発明に於いて、(薬物)－(イオン交換樹脂)複合体または複合体粒子とは、有効成分を担持させた広い範囲のイオン交換樹脂粒子を指し、被覆された(薬物)－(イオン交換樹脂)複合体または複合体粒子とは、該(薬物)－(イオン交換樹脂)複合体粒子にポリエチレングリコール処理を施した後、エチルセルロース等の不溶性高分子による拡散抑止被膜を施したものを指す。尚、便宜上、不溶性高分子で被覆された徐放性薬物を第一薬物といい、被覆されない即放性の薬物を第二薬物という。本明細書に於いて「薬物とイオン交換樹脂間の化学平衡」とは、両イオン交換樹脂間の薬物の移行が安定化し、見かけ上、イオン交換樹脂に吸着された薬物の量が変動しなくなることをいう。

【0012】被覆された(薬物)－(イオン交換樹脂)複合体粒子中の薬物は、徐放化されるべき薬物、即ち比較的生物学半減期の短いイオン性の薬物で、コデイン、ジヒドロコデイン、デキストロメトर्फアン、フェニルプロパノールアミン、メチルエフェドリン、ヒドロ

コドン等が挙げられる。又、被覆されていない(薬物)－(イオン交換樹脂)複合体粒子中の薬物は、即放性が維持されるべき薬物、即ち比較的生物学半減期の長いイオン性の薬物であって、例えばクロルフェニラミンが挙げられる。

【0013】これら(薬物)－(イオン交換樹脂)複合体粒子の乾燥状態における平均粒子径は $1\sim500\mu$ の範囲が好ましく、最も好ましくは、被覆されていない場合は $40\sim110\mu$ 、被覆されている場合には $100\sim250\mu$ である。その配合量については、合計で懸濁製剤全体の $3\text{w}/\text{v}\%$ 以下、被覆されていない(薬物)－(イオン交換樹脂)複合体粒子については、被覆された(薬物)－(イオン交換樹脂)複合体粒子の5分の1以下が望ましい。

【0014】両薬物と、被覆された又は被覆されていないイオン交換樹脂間で形成される化学平衡を加速するためのアミノ酸としては、アスパラギン酸およびグルタミン酸等の酸性アミノ酸、グリシン、アラニン、およびシステイン等の中性アミノ酸、リジン、アルギニン、およびヒスチジン等の塩基性アミノ酸及びそれらの塩が挙げられる。本発明によれば、アミノ酸を含有しない系では、製造直後に、被覆されていない(薬物)－(イオン交換樹脂)複合体粒子中の薬物(例えばクロルフェニラミン)が許容される望ましい範囲の放出性を示さず、望ましい放出性が得られるまで(通常、室温で約2カ月間)出荷を見合わせる必要があるのに対し、上記アミノ酸を含有する系では、製造直後から許容される望ましい範囲の放出性を示し、化学平衡値への到達率が高い分だけ、経時的な放出性の低下率も小さく、比較的安定した放出性を示す。一方、被覆された(薬物)－(イオン交換樹脂)複合体粒子中の薬物(例えばコデイン)の放出性に対しては、上記アミノ酸はほとんど影響を与えず、好ましい放出性が維持される。

【0015】上記の効果は、アミノ酸濃度 $0.05\text{w}/\text{v}\%$ 以上で見られ、上記アミノ酸の添加濃度は $0.05\sim2\text{w}/\text{v}\%$ が望ましい。最も好ましくは $0.1\sim1\text{w}/\text{v}\%$ であり、十二分にその効果を発揮する。あまり高濃度だと懸濁製剤中のアミノ酸自身が、両イオン性の化合物としてイオン交換樹脂とその結合薬物との相互作用に少なからぬ影響を与えるため好ましくない。

【0016】尚、懸濁製剤の製造工程において、分散系の安定化の為に、トラガントガム、キサントガム等の懸濁化剤、ソルビトール、シロップ等の比重調整剤、保存剤、安定化剤、pH調整剤、矯味矯臭剤等を使用することができる。本発明に係る放出性の安定化は、pHが $3\sim7$ の弱酸性から中性領域の懸濁製剤に適用できる。以下に実施例を挙げ、本発明による懸濁製剤の製造方法について記述するが、本発明はこれら実施例により何ら限定されるものではない。

【0017】実施例1 懸濁製剤の製造および評価

(1) 被覆された(コデイン) - (イオン交換樹脂) 複合体粒子の調製

以下の様に操作してポリエチレングリコールを溶媒和剤とし、エチルセルロースを拡散抑止被膜とする被覆率約11%の被覆された(コデイン) - (イオン交換樹脂) 複合体粒子を得る。

A. (コデイン) - (イオン交換樹脂) 複合体の調製
リン酸コデイン95.0gを脱イオン水950mlに溶解し、攪拌しながらアンバーライト[®]IRP-69359.9gを加え1時間攪拌する。得られたイオン交換樹脂複合体をプフナーロート上で充分洗浄し、その後流動層乾燥機を用い、吸気温度60℃にて1時間乾燥し、(コデイン) - (イオン交換樹脂) 複合体を得る。

B. ポリエチレングリコール処理樹脂複合体の調製
(コデイン) - (イオン交換樹脂) 複合体350gに、脱イオン水104.8mlにポリエチレングリコール4000を82.5g溶解したポリエチレングリコール水溶液を混合しながら徐々に加え、15分間練合後、流動層乾燥機を用い吸気温度40℃にて1時間乾燥し、ポリエチレングリコール処理した(コデイン) - (イオン交換樹脂) 複合体を調製する。

C. 被覆溶液の調製
エチルセルロース45.0gおよびダーケクス[®]500(Durkex)21.2gをアセトン130.4gおよび塩化メチレン1304.0gに溶解して調製する。

D. 被覆樹脂複合体の調製
ワースタ(Wurster)式被覆装置を用い、ポリエチレングリコール処理(コデイン) - (イオン交換樹脂) 複合体400gに吸気温度40℃の条件下で、被覆量がポリ

エチレングリコール処理樹脂複合体に対し、11.0w/v%となるように被覆溶液を8g/分の速度で連続的に噴霧する(総量998)g。

【0018】(2) クロルフェニラミン樹脂複合体粒子の調製

マレイン酸クロルフェニラミン86.0gを脱イオン水1634.0mlに溶解させ、攪拌しながらアンバーライト[®]IRP-69200.0gを加え30分間攪拌する。得られたイオン交換樹脂複合体をプフナーロート上で充分洗浄し、その後流動層乾燥機を用い吸気温度60℃にて1時間乾燥し、(クロルフェニラミン) - (イオン交換樹脂) 複合体を得る。

【0019】(3) 水性懸濁剤の調製

プロピレングリコール等の多価アルコール中にトラガントガム、キサントガム等の天然ガムを分散させ、必要ならばパラベンのような防腐剤を添加し、スラリーを作成する。次に、このスラリーをシロップ、糖類およびアミノ酸、即ち、グルタミン酸のような酸性アミノ酸、グリシンおよびアラニンのような中性アミノ酸、リジンのような塩基性アミノ酸またはそれらの塩を溶かした水溶液中に徐々に添加し、充分に攪拌して均一に分散させる。その後、界面活性剤を含有する少量の脱イオン水中で予め水和しておいた被覆(コデイン) - (イオン交換樹脂) 複合体粒子と(クロルフェニラミン) - (イオン交換樹脂) 複合体粒子の混合物を添加し、適量の水で濃度を調整して表1および表2に示す懸濁剤を製する(尚、クエン酸で製剤をpH3.7に調整する)。

【0020】

【表1】

| 処方 | (w/v%) | | | | |
|----------------|--------|-------|-------|-------|-------|
| | Rp-1 | Rp-2 | Rp-3 | Rp-4 | Rp-5 |
| 被覆コデイン-樹脂複合体 | 1.57 | 1.57 | 1.57 | 1.57 | 1.57 |
| クロルフェニラミン樹脂複合体 | | 0.18 | 0.18 | 0.18 | 0.18 |
| グリシン | — | 0.1 | — | — | — |
| アラニン | — | — | 0.1 | — | — |
| グルタミン酸 | — | — | — | 0.1 | — |
| 塩酸リジン | — | — | — | — | 0.125 |
| トラガントガム | 0.675 | 0.675 | 0.675 | 0.675 | 0.675 |
| キサントガム | 0.18 | 0.18 | 0.18 | 0.18 | 0.18 |
| プロピレングリコール | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| メチルパラベン | 0.15 | 0.15 | 0.15 | 0.15 | 0.15 |
| プロピルパラベン | 0.03 | 0.03 | 0.03 | 0.03 | 0.03 |
| コーンシロップ | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 |
| クエン酸 | 0.1 | 0.1 | 0.15 | 0.1 | 0.15 |
| 精製水 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 |
| 全量 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |

【0021】

【表2】

| 処方 | (w/v%) | | | |
|--------------|--------|------|------|------|
| | Rp-6 | Rp-7 | Rp-8 | Rp-9 |
| 被覆コデイン-樹脂複合体 | 1.57 | 1.57 | 1.57 | 1.57 |

| | | | | |
|---------------|-------|-------|-------|-------|
| クロルフェニラー樹脂複合体 | 0.18 | 0.18 | 0.18 | 0.18 |
| グリシン | 0.05 | 0.5 | 1.0 | 2.0 |
| トラガントガム | 0.675 | 0.675 | 0.675 | 0.675 |
| キサンタンガム | 0.18 | 0.18 | 0.18 | 0.18 |
| プロピレングリコール | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| メチルパラベン | 0.15 | 0.15 | 0.15 | 0.15 |
| プロピルパラベン | 0.03 | 0.03 | 0.03 | 0.03 |
| コーンシロップ | 30 | 30 | 30 | 30 |
| クエン酸 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| 精製水 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 |
| 全量 | 100 | 100 | 100 | 100 |

【0022】(4) 評価

製造直後の上記9処方の徐放性懸濁製剤につき、J P X II. 一般試験法の溶出試験第二法：バドル法にて、コデイン及びクロルフェニラミンの放出特性を調べた。結果を表3に示す。

試験方法

試験液：投入試料と併せて500ml

コデイン・・・0.1N塩酸試液

クロルフェニラミン・・・0.4M塩化カリウム試液

回転数：100rpm

温度：37℃

定量：HPLC法

Rp-1及びRp-2については加温下（50℃）で保存し、コデインおよびクロルフェニラミンの放出特性を経時的に評価した結果を図1および図2に示した。又、Rp-2及びRp-6～Rp-9のグリシン含有製剤について、クロルフェニラミンの0.5時間の放出特性を示し、本効果の濃度依存性について評価した結果を図3に示した。

【0023】被覆（コデイン）－（イオン交換樹脂）複合体中のコデインの放出特性は、経時変化を受けて若干上昇する傾向を見せるものの、製造直後より平衡値への到達率が高く懸濁製剤中のアミノ酸の有無に関係なく、

望ましい放出特性を示した。一方、（クロルフェニラミン）－（イオン交換樹脂）複合体中のクロルフェニラミンの放出特性は、経時変化を受けて大きく低下し、懸濁製剤中にアミノ酸を含有しない場合には、製造直後には平衡値への到達率が低く望ましい放出特性が得られなかった。これに反して、懸濁製剤中にアミノ酸を含有する場合には、製造直後より平衡値により近い放出特性を示し、製造直後より長期間にわたって許容し得る範囲で安定した放出特性が得られた。

【0024】このことにより、アミノ酸の添加が徐放性懸濁製剤中に共存するイオン性の薬物と被覆された又は被覆されていないイオン交換樹脂間で形成される化学平衡の促進化に効果があることが明らかとなった。同様に、実施例Rp-3～Rp-5のアラニン、グルタミン酸、塩酸リジンのようなアミノ酸を含有する徐放性製剤においても、クロルフェニラミンの放出特性は、製造直後から平衡値により近い放出特性を示し、長期間にわたって許容し得る範囲で安定した放出特性が得られた。

又、アミノ酸によるこの平衡値への到達を促進化する作用は、グリシンの場合、0.05%以上から効果が認められた。

【0025】

【表3】

| 処方 | コデイン | | クロルフェニラミン | |
|--------------------|---------|---------|-----------|---------|
| | 溶出率 | 到達率 | 溶出率 | 到達率 |
| Rp-1 | 29.4(%) | 94.4(%) | 70.8(%) | 69.2(%) |
| Rp-2 | 29.8 | 94.8 | 56.3 | 83.7 |
| Rp-3 | 33.0 | 98.0 | 60.3 | 79.7 |
| Rp-4 | 34.4 | 99.4 | 60.0 | 80.0 |
| Rp-5 | 34.7 | 99.7 | 60.6 | 79.4 |
| 到達率：100－（平衡値－溶出率）% | | | | |
| 平衡値：コデイン | | | 35.0% | |
| クロルフェニラミン | | | 40.0% | |

【図面の簡単な説明】

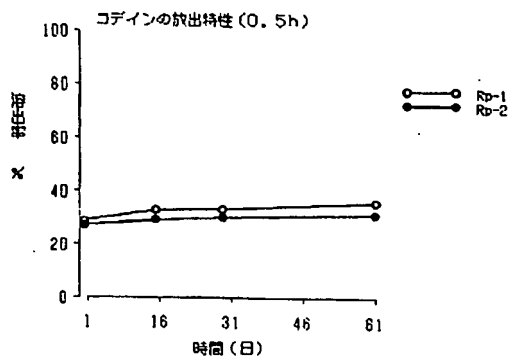
【図1】 コデインの放出特性を経時的に測定したグラフ。

【図2】 クロルフェニラミンの放出特性を経時的に測

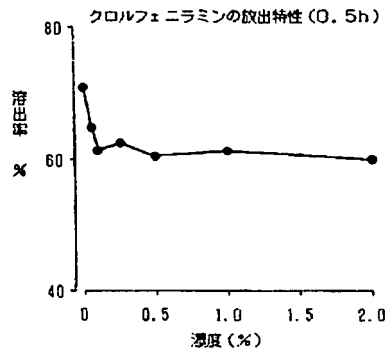
定したグラフ。

【図3】 クロルフェニラミン0.5時間の放出特性のグリシン濃度依存性を測定したグラフ。

【図 1】



【図 3】



【図 2】

